

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>C07D 233/54, A61K 31/415</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 91/17146</b> <b>(43) Date de publication internationale: 14 novembre 1991 (14.11.91)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR91/00384 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 10 mai 1991 (10.05.91) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 90/05776 9 mai 1990 (09.05.90) <b>FR</b> <b>(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIO-PROJET [FR/FR]; 30 rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> GARBARG, Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-S.-Cyr, F-75017 Paris (FR). ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 160, avenue du Général-Leclerc, Bât. 11, Résidence du Château-de-Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). SCHUNACK, Walter [DE/DE]; Spanische Allee 95, D-1000 Berlin 38 (DE). LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Str. 8, D-1000 Berlin 30 (DE). STARK, Holger [DE/DE]; Kulmbacher Str. 12, D-1000 Berlin 30 (DE). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR).		<b>(74) Mandataires:</b> LEMOINE, Michel etc. ; Cabinet Lemoine et Bernasconi, 13, bd des Batignolles, F-75008 Paris (FR). <b>(81) Etats désignés:</b> AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> NOVEL HISTAMINE H <sub>3</sub> -RECEPTOR AGONIST COMPOUNDS FOR THERAPEUTIC USE, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS ACTING AS AGONISTS OF SAID RECEPTOR AND METHOD OF PREPARATION <b>(54) Titre:</b> NOUVEAUX COMPOSÉS AGONISTES DU RÉCEPTEUR H <sub>3</sub> DE L'HISTAMINE À USAGE THÉRAPEUTIQUE, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES AGISSANT COMME AGONISTES DUDIT RÉCEPTEUR ET PROCÉDE DE PRÉPARATION <b>(57) Abstract</b> The compounds are derived from an R-NH <sub>2</sub> amine with a strong affinity for the histamine H <sub>3</sub> -receptor and to the primary amine function of which is bonded a group forming a bond which can hydrolyze slowly in a neutral medium. The pharmaceutical compositions consist of these compounds and a pharmaceutically acceptable excipient. The compounds are used to produce a drug inhibiting histamine synthesis and release, and having, in particular, sedative, sleep regulating, anti-convulsive, anti-depressive, anti-allergic anti-inflammatory, anti-secretory or anti-ulcerous effects. <b>(57) Abrégé</b> Les composés proviennent d'une amine R-NH <sub>2</sub> ayant une forte affinité pour le récepteur H <sub>3</sub> de l'histamine et à la fonction amine primaire de laquelle est lié un groupe déterminant une liaison lentement hydrolysable en milieu neutre. Les compositions pharmaceutiques comprennent ces composés et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable. Ces composés sont utilisés pour la réalisation d'un médicament inhibiteur de la synthèse et de la libération d'histamine, notamment à effets sédatifs, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, antidépresseur, antiallergique, anti-inflammatoire, antisécrétoire ou antiulcéreux.		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

Nouveaux composés agonistes du récepteur  $H_3$  de l'histamine à usage thérapeutique, compositions pharmaceutiques agissant comme agonistes dudit récepteur et procédé de préparation.

L'invention concerne des composés notamment à usage thérapeutique comme agonistes du récepteur  $H_3$  de l'histamine, des compositions pharmaceutiques les contenant et l'utilisation de ces composés pour la réalisation d'un  
5 médicament.

Dans les demandes de brevet EP-A-0 214 058 et EP-A-0 338 939, les intéressantes propriétés agonistes du récepteur histaminergique  $H_3$  de dérivés de l'imidazoléthylamine ont été décrites. Ces composés sont très puissants in vitro  
10 puisqu'ils agissent à des concentrations nanomolaires. Ils sont également très actifs in vivo chez le rongeur (rat ou souris) sur lequel ils exercent une inhibition de la synthèse et de la libération d'histamine endogène du cerveau et de divers organes périphériques à des doses voisines de 1  
15 mg/kg : par exemple, la dose efficace 50 % de la (R) $\alpha$ -méthylhistamine est de 3 mg/kg par voie orale (Arrang et al., Nature 1987, 327, 117-123 ; Garbarg et al., Eur. J. Pharmacol. 1989, 164, 1-11). Cette forte activité in vivo

FEUILLE DE REMPLACEMENT

est confirmée par la mesure du taux plasmatique de la (R) $\alpha$ -méthylhistamine déterminé soit par un dosage radio-enzymatique (Garbarg et al., Eur. J. Pharmacol. 1989, 164, 1-11), soit par un dosage radio-immunologique : à une dose orale de 3 mg/kg, des taux plasmatiques suffisants pour stimuler le récepteur H<sub>3</sub> (>10 nM) sont maintenus pendant plus de 6 heures.

Or, en administrant le même composé à une série de volontaires sains à la dose de 175 mg par personne, les déposants ont constaté que les taux plasmatiques de (R) $\alpha$ -méthylhistamine qui résultaient de cette administration étaient environ 10 fois plus faibles que ceux que l'on attendait au vu des résultats correspondants obtenus chez le rongeur.

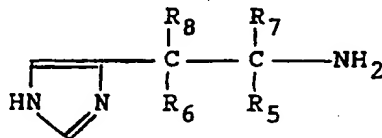
Les déposants ont découvert de façon surprenante qu'en bloquant la fonction amine primaire de dérivés de l'histamine, notamment parmi ceux décrits dans les susdites demandes de brevet européen EP-A-0 214 058 et EP-A-0 338 939, on obtient des composés extrêmement actifs in vivo qui sont lentement hydrolysables en milieu neutre pour redonner le dérivé libre. On obtient des résultats semblables avec l'ensemble des amines à fortes affinité et sélectivité pour le récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine.

L'invention a donc pour objet un composé provenant d'une amine R-NH<sub>2</sub>, R étant tel que ladite amine possède une forte affinité pour le récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine, à la fonction amine primaire de laquelle est lié un groupe déterminant une liaison lentement hydrolysable en milieu neutre.

Par composé, on entend également les différentes formes isomériques ainsi que, le cas échéant, les dérivés obtenus par condensation d'eau comme il sera expliqué plus en détail par la suite.

## FEUILLE DE REMPLACEMENT

Les amines R-NH<sub>2</sub> concernées par l'invention sont plus particulièrement les dérivés de l'histamine, ou plus précisément les amines de même formule chimique, décrits dans les susdites demandes de brevet EP-A-0 214 058 et  
 5 EP-A-0 338 939, et qui répondent à la formule :



dans laquelle R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> désignent chacun un atome  
 10 d'hydrogène ou un groupe méthyle, ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, pris ensemble, forment un groupe méthylène et R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou carboxy, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ne pouvant désigner simultanément l'hydrogène.

Parmi les amines qui répondent à cette formule, on  
 15 peut en particulier citer les suivantes :

1. α-méthylhistamine ou 4-(2-aminopropyl)-imidazole et plus particulièrement son stéréoisomère R(-) ; (R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>6</sub> = R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> = H) ; décrite par Gerhard et Schunack, Arc. Pharm. (Weinheim) 1980, 313, 709.
- 20 2. α,α-diméthylhistamine ou 4-(2-méthyl 2-amino propyl)-imidazole (R<sub>5</sub> = R<sub>7</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>6</sub> = R<sub>8</sub> = H) ; décrite par Schunack, Joint Meeting of the American Chemical Society, Div. of Med. Chem., and the American Society for pharmacology and experimental therapeutic, Boston, USA,  
 25 18-22 août, 1985.
3. β-méthylhistamine ou 4-(1-méthyl 2-amino éthyl)-imidazole et ses stéréoisomères (R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>5</sub> = R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> = H) décrite par Ganellin et al. dans J. Med. Chem. 1973, 16, 616 (sous forme racémique) et par Schunack et al. dans  
 30 Frontiers in histamine research, C.R. Ganellin et J.C. Schwartz, éd. Pergamon Press, 1985, p. 39 (sous forme de stéréoisomères).

FEUILLE DE REMPLACEMENT

4.  $\beta,\beta$ -diméthylhistamine ou 4-(1,1-diméthyl 2-amino éthyl)-imidazole ( $R_5 = R_7 = H$  ;  $R_6 = R_8 = CH_3$ ), décrite par Durant et al., J. Med. Chem. 1976, 19, 923.

5. 2-(4-imidazolyl)-cyclopropylamine ( $R_5 = R_6 = CH_2$  ;  $R_7 = R_8 = H$ ), décrite par Burger et al., J. Med. Chem. 1970, 13, 33.

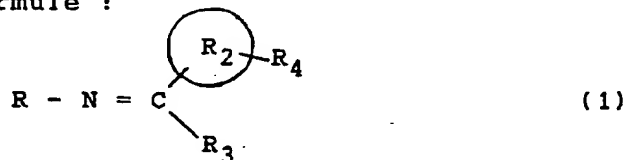
6.  $\alpha$ -méthylhistidine et ses stéréoisomères ( $R_5 = CH_3$  ;  $R_7 = COOH$  ;  $R_6 = R_8 = H$ ), décrite par B. Robinson et T.M. Shepherd, J. Chem. Soc. 1961, 5037-8.

10 7.  $\alpha,\beta$ -diméthylhistamine et ses stéréoisomères ( $R_5 = R_8 = CH_3$  ;  $R_6 = R_7 = H$ ), décrite dans le EP-A-0 338 939.

Selon l'invention, les amines préférées sont notamment la (R) $\alpha$ -méthylhistamine, l' $\alpha,\alpha$ -diméthylhistamine et l' $\alpha,\beta$ -diméthylhistamine.

15 Selon l'invention, le composé peut comprendre un résidu de cétone ou d'aldéhyde, notamment de cétone ou d'aldéhyde cyclique, lié à la fonction amine primaire de ladite amine.

20 Selon l'invention, le composé peut avantageusement répondre à la formule :



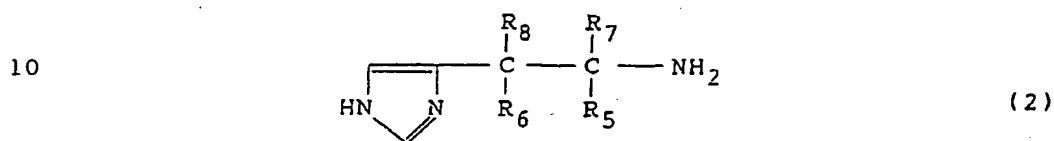
dans laquelle :

- 25 -  $R_2$  est un groupement cyclique aryle ou hétéroaryle, éventuellement lié à  $R_3$  et éventuellement mono- ou plurisubstitué avec  $R_4$  ,
- $R_3$  est H ou tout substituant approprié, ou une chaîne aliphatique ou cyclique, aromatique ou non,  $R_3$  pouvant être
- 30 notamment égal à  $R_2$  ou  $R_4$  ,
- $R_4$  = tout substituant approprié tel que H, OH,  $CH_3$ ,  $OR_3$ ,  $COOR_3$ , halogène,  $CF_3$ , alkyle (simple ou substitué), etc., et

FEUILLE DE REMPLACEMENT

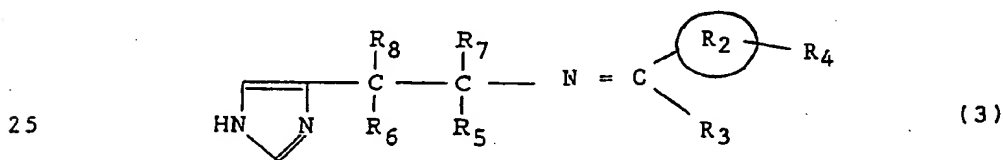
- R-N est issu de l'amine de départ R-NH<sub>2</sub>. Bien entendu, R<sub>2</sub> peut être substitué à la fois par des substituants différents cités pour R<sub>4</sub>.

La présente invention a plus particulièrement pour  
 5 objet un composé dérivant de l'histamine ayant une forte affinité pour le récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine, caractérisé en ce que ledit composé provient d'un dérivé de l'histamine répondant à la formule générale



dans laquelle R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, pris ensemble, forment un groupe méthylène et R<sub>7</sub> représente un  
 15 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou carboxy, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ne pouvant désigner simultanément l'hydrogène, à la fonction amine primaire duquel est lié un groupe déterminant une liaison lentement hydrolysable en milieu neutre.

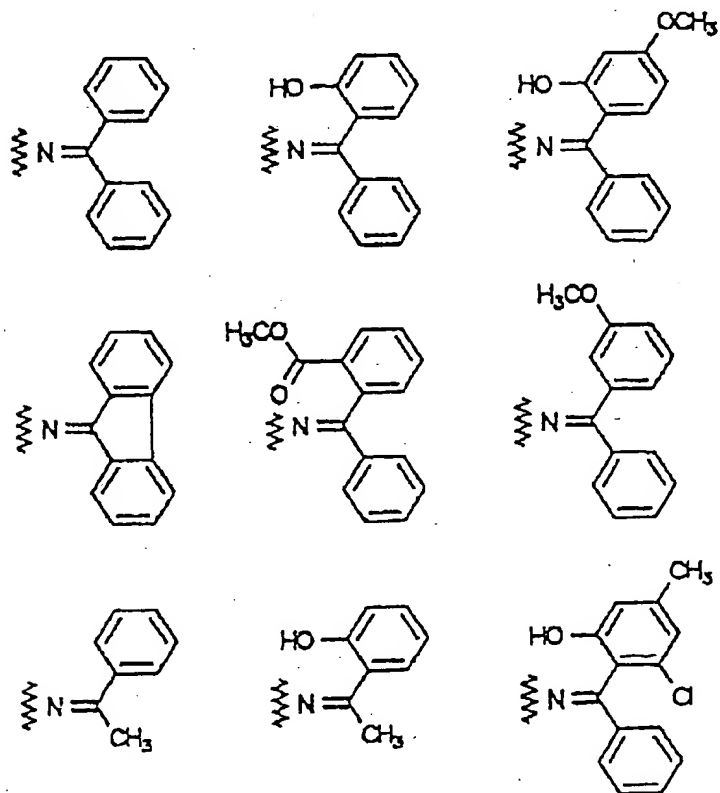
20 Les composés préférés conformes à l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont constitués par des azométhines répondant à la formule générale



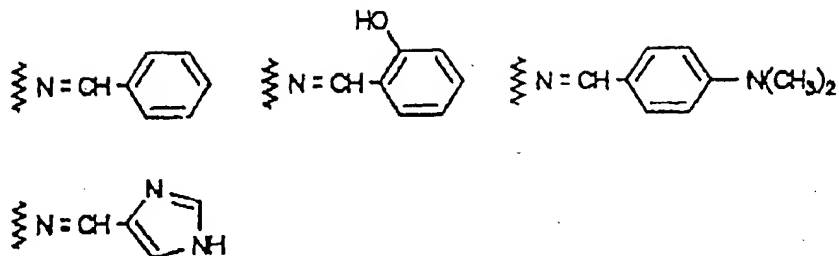
dans laquelle R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations précitées et

- $R_2$  est un groupement cyclique aryle ou hétéroaryle, éventuellement lié à  $R_3$  et éventuellement mono- ou polysubstitué avec  $R_4$ ,
- $R_3$  est H ou tout substituant approprié, ou une chaîne aliphatique ou cyclique, aromatique ou non,  $R_3$  pouvant être
- 5 notamment égal à  $R_2$  ou  $R_4$ ,
- $R_4$  = tout substituant approprié tel que H, OH,  $CH_3$ ,  $OR_3$ ,  $COOR_3$ , halogène,  $CF_3$ , alkyle (simple ou substitué),
- ou par l'un de leurs sels, tels que, notamment, les
- 10 chlorhydrates, maléates.

Les formules chimiques qui suivent représentent des composés préférés conformes à l'invention, cette liste n'étant, bien sûr, pas limitative :

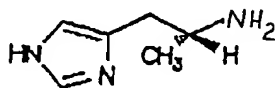




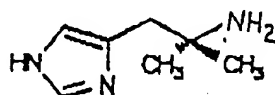


formules dans lesquelles N est l'atome d'azote de la fonction amine primaire de l'amine lié, dont le reste de la molécule n'est pas représenté et qui peut être notamment l'un des deux dérivés de l'histamine suivants :

- 5 - (R)- $\alpha$ -méthylhistamine



- $\alpha,\alpha$ -diméthylhistamine



$\alpha,\beta$ -diméthylhistamine et plus particulièrement son isomère  $\alpha$ -R,  $\beta$ -S.

10 Les composés selon l'invention sont de préférence réalisés par condensation d'une amine libre et d'un aldéhyde ou d'une cétone cycliques, ce qui doit conduire à une base de Schiff lentement hydrolysable en milieu neutre.

Un exemple de synthèse est fourni ci-après:

Préparation du (R)-(-)-2-[N-[1-(1H-imidazol-4-yl)-2-propyl]

-(iminophénylméthyl)]phénol (n° 94) à partir du (R)- $\alpha$ -MeHA dihydromaléate:

2,24 g (20 mmole) de tert. butoxyde de potassium sont dissous dans 30 ml de 2-propanol anhydre. Après addition de 1,79 g (5 mmole) de (R)- $\alpha$ -MeHA dihydromaléate, la suspension obtenue est agitée une nuit. La matière qui se sépare (maléate disodique) est séparée par filtration et lavée deux fois par 5 ml de 2-propanol anhydre. Les filtres rassemblés sont évaporés à siccité et redissous dans 40 ml d'éthanol anhydre. Après addition de 1,19 g (6 mmole) de 2-hydroxybenzophénone, la solution est mise à reflux pendant 15 mn et évaporée à siccité. Du diéthyléther et quelques cristaux d'ensemencement sont ajoutés à l'huile obtenue et le mélange est agité pour la cristallisation. La matière jaune obtenue est recristallisée deux fois à partir de cyclohexane/acétate d'éthyle anhydre.

Rendement 63,7 % F: 142-144°C (cyclohexane/EtOAc)

$C_{19}H_{19}N_3O$  (305,4) calculé C 74,73 H 6,27 N 13,76

trouvé C 74,43 H 6,33 N 13,79

RMN  $^1H$ : [D6]DMSO (300MHz)  $\delta$  = 15,63 (s, remplaçable par  $D_2O$ , 1H, Im-NH), 11,73 (br, remplaçable par  $D_2O$ , 1H, OH), 5,51-6,54 (m, 11H, arom), 3,53 (dt,  $J_1=J_2=6Hz$ , 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 2,73 (d,  $J=6Hz$ , 2H, CH<sub>2</sub>), 1,15 (d,  $J=6Hz$ , 3H, CH<sub>3</sub>), ppm rel. TMS,

MS: EI m/z (rel.int. [%]) 305 ( $[M]^+$ , 6), 224 (43), 172 (72), 171 (44), 144 (34), 118 (51), 89 (40), 69 (86), 41 (100).

IR: 3076 m, 2966 m, 2600 ns, 1961 s, 1606 s, 1571  $cm^{-1}$ .

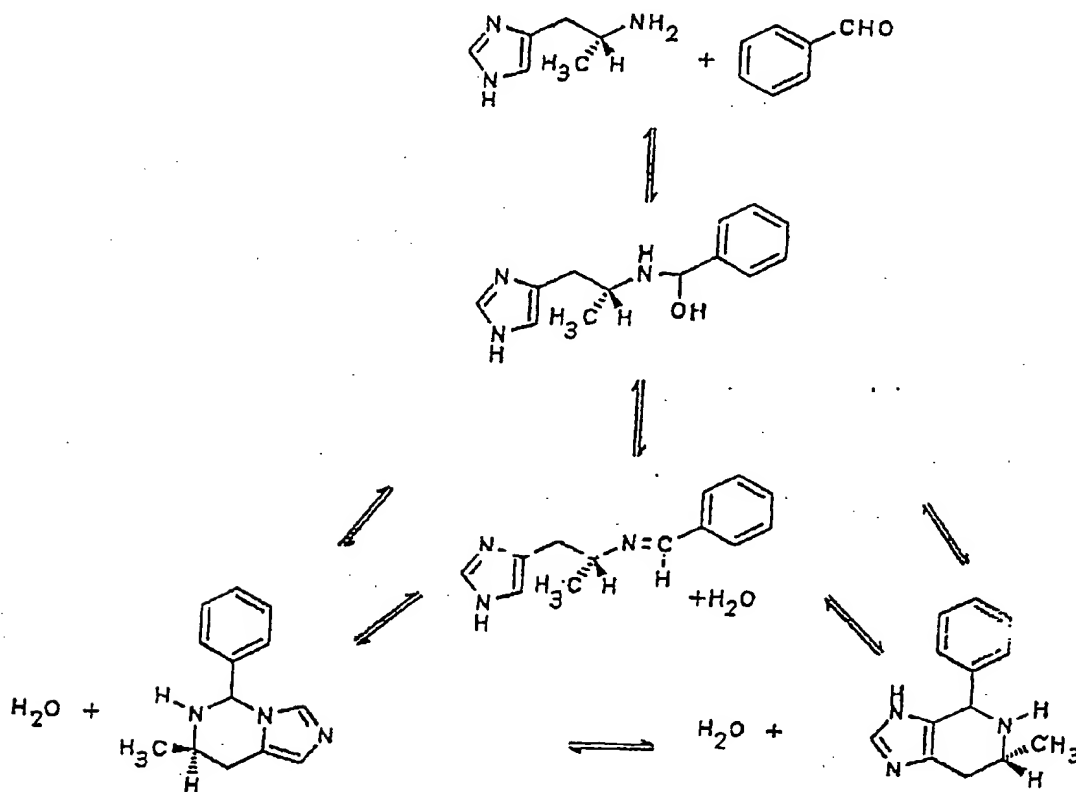
$[\alpha]_D^{20} = -295,4^\circ$  (MeOH, c=1).

Dans certains cas, le composé obtenu peut lui-même se recombinaison sous forme d'un dérivé, sans perdre ses propriétés, notamment son aptitude à l'hydrolyse et à la libération progressive de l'amine de départ, et l'on peut être en présence d'un mélange de différentes formes du

composé en question.

L'invention concerne aussi de tels dérivés et des mélanges des différentes formes du composé, comme cela a été déjà dit plus haut.

5 La réaction suivante illustre ce phénomène dans le cas de la (R) $\alpha$ -méthylhistamine :



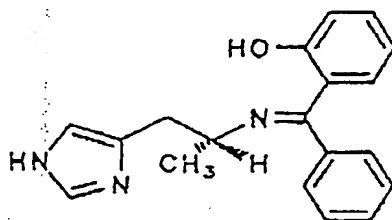
On pense que les médicaments ou compositions pharmaceutiques selon l'invention agissent à la manière d'une prodrogue se transformant lentement, dans l'organisme, en principe biochimiquement actif.

- 5 L'invention a encore pour objet une composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'invention et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

L'invention a également pour objet l'utilisation  
10 d'un composé de formule (1) et, de préférence, (2) ou (3) pour la réalisation d'un médicament inhibiteur de la synthèse et de la libération d'histamine ou d'autres médiateurs régulés par le récepteur  $H_3$ , notamment à effets  
15 sédatif, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, anti-vertigineux, antidépresseur, antiallergique, anti-asthmatique, antiprurigineux anti-inflammatoire (y compris dans la sphère gastro-intestinale), antisécrétoire ou antiulcéreux.

D'autres avantages de l'invention vont ressortir de  
20 la description de composés selon l'invention, pris à titre d'exemples non limitatifs, et d'essais réalisés avec ces composés.

On a réalisé le composé I suivant par condensation de la (R)- $\alpha$ -méthylhistamine :



25 Il s'est avéré que :

- 1) le composé I est lentement hydrolysable in vitro en milieu neutre ( $t_{1/2} > 3$  h à 25°C) en présence comme en l'absence d'extraits tissulaires ;

- 2) administré par voie orale au rongeur, il est bien absorbé comme en témoignent les taux plasmatiques déterminés par hydrolyse chimique suivie de dosages radio-immunologiques de la (R) $\alpha$ -méthylhistamine ainsi produite in vitro ;
- 5 3) le composé I est bien hydrolysé in vivo chez le rongeur car son administration conduit à des taux plasmatiques de (R) $\alpha$ -méthylhistamine au moins égaux à ceux que réalise l'administration d'une dose molaire identique de l'amine libre ; qui plus est, ces taux sont maintenus plus
- 10 longtemps et il en résulte une baisse de synthèse d'histamine endogène plus accentuée (notamment dans le cerveau) ;
- 4) administré au chimpanzé et au volontaire sain humain, le composé I conduit à des taux plasmatiques de
- 15 (R) $\alpha$ -méthylhistamine de 20 à 100 fois plus élevés qu'une dose molaire équivalente de l'amine libre ; qui plus est, des taux correspondants à une activation des récepteurs  $H_3$  sont maintenus plus longtemps en raison de l'hydrolyse progressive du composé I (dont le taux plasmatique est
- 20 toujours 5 à 10 fois plus élevé que celui de l'amine libre).

Ainsi, les doses actives chez l'homme par voie orale sont, de préférence, voisines de 1 à 20 mg au lieu de 100 à 300 mg pour l'amine libre. On peut constater une réduction

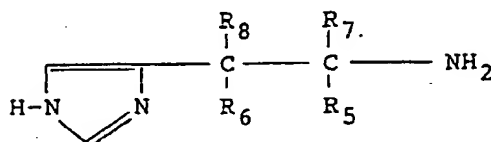
25 de la toxicité et des effets secondaires et la baisse du coût de préparation d'une dose unitaire. Qui plus est, le composé I est nettement plus lipophile que l'amine libre, ce qui devrait faciliter le passage des barrières membranaires comme les barrières digestive ou hémato-encéphalique et

30 l'atteinte de récepteurs  $H_3$  normalement peu accessibles à une amine libre.

REVENDEICATIONS.

1. Composé dérivant de l'histamine ayant une forte affinité pour le récepteur  $H_3$  de l'histamine, caractérisé en ce que ledit composé provient d'un dérivé de l'histamine

5 répondant à la formule générale

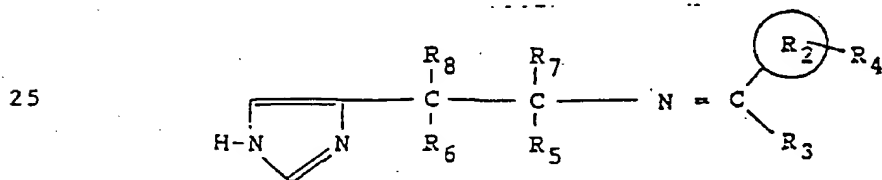


10 dans laquelle  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_8$  désignent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou bien  $R_5$  et  $R_6$ , pris ensemble, forment un groupe méthylène et  $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou carboxy,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ne pouvant désigner simultanément l'hydrogène, à la fonction amine primaire duquel et lié un groupe

15 déterminant une liaison lentement hydrolysable en milieu neutre.

20 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un résidu de cétone ou d'aldéhyde, notamment de cétone ou d'aldéhyde cyclique, lié à la fonction amine primaire dudit dérivé de l'histamine.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est constitué par un azométhine répondant la formule générale



dans laquelle  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  ont les significations données dans la revendication 1 et

- $R_2$  est un groupement cyclique aryle ou hétéroaryle, éventuellement lié à  $R_3$  et éventuellement mono- ou polysubstitué avec  $R_4$ ,
- $R_3$  est H ou tout substituant approprié, ou une chaîne aliphatique ou cyclique, aromatique ou non,  $R_3$  pouvant être notamment égal à  $R_2$  ou  $R_4$ ,
- $R_4$  = tout substituant approprié tel que H, OH,  $CH_3$ ,  $OR_3$ ,  $COOR_3$ , halogène,  $CF_3$ , alkyle (simple ou substitué) ou par l'un de ses sels.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le dérivé de l'histamine d'où provient le composé est la (R) $\alpha$ -méthylhistamine.

- 15 5. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le dérivé de l'histamine d'où provient le composé est l' $\alpha$ - $\alpha$ -diméthylhistamine.

6. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le dérivé de l'histamine d'où provient le composé est l' $\alpha$ - $\beta$ -diméthylhistamine.

- 20 7. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que  $R_2$  est un groupe phényle éventuellement mono- ou polysubstitué par un radical  $R_4$  représentant un hydroxy, un méthoxy, un halogène ou  $COO-CH_3$  et  $R_3$  représente un groupe phényle.

8. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que  $R_2$  est un groupe phényle éventuellement mono- ou polysubstitué par un radical  $R_4$  représentant un hydroxy, un méthyle, un halogène ou un diméthylamino, et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou le méthyle.

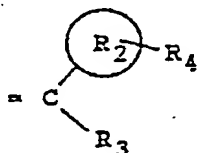
9. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que  $R_2$  représente un radical imidazolyle,  $R_3$  et  $R_4$  un atome d'hydrogène.

14

10. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et un véhicule ou excipient pharmaceutique acceptable.

11. Utilisation du composé selon l'une quelconque  
 5 des revendications 1 à 9, pour la réalisation d'un médicament inhibiteur de la synthèse et de la libération d'histamine ou d'autres médiateurs régulés par le récepteur  $H_3$ , notamment à effets sédatif, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, antivertigineux, antidépresseur,  
 10 antiallergique, anti-asthmatique, antiprurigineux, anti-inflammatoire, (y compris dans la sphère<sup>gastro-</sup>intestinale) antisécrétoire ou antiulcéreux.

12. Utilisation d'un composé provenant d'une amine  
 15  $R-NH_2$  ayant une forte affinité pour le récepteur  $H_3$  de l'histamine à la fonction amine primaire de laquelle est lié un groupe déterminant une liaison lentement hydrolysable en milieu neutre répondant à la formule



20

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ayant les définitions données dans la revendication 3, pour la réalisation d'un médicament inhibiteur de la synthèse et de la libération d'histamine ou d'autres médiateurs régulés par le récepteur  $H_3$ ,  
 25 notamment à effet sédatif, régulateur du sommeil, anticonvulsivant, antivertigineux, antidépresseur, antiallergique, anti-asthmatique, antiprurigineux, anti-inflammatoire, (y compris dans la sphère gastro-intestinale), antisécrétoire ou antiulcéreux.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 91/00384

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.C1.5	C 07 D 233/54	A 61 K 31/415
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int.C1.5	C 07 D 233/00	A 61 K 31/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages **	Relevant to Claim No. **
X	Chemical Abstracts, vol. 100, No 25, 18 June 1984, (Columbus, Ohio, US), see page 545, abstract 209240f, & JP, A, 5916867 (NIPPON CHEMIPHAR. CO., LTD) 28 January 1984	1-3,10-12
X	Journal of the American Chemical Society, vol. 99, No 3, 2 February 1977, H.E. Smith et al.: "Optically active amines. 22. Application of the salicylidenimino chirality rule to alpha-amino acids", pages 707-713, see page 709, table II, composed L-Iir	1-3,8
X	Journal of Organic Chemistry, vol. 48, 1983, (US), J. Sunamoto et al.: "Intramolecular cyclization of the pyridoxal-histidine Schiff base controlled in reversed micelles", pages 2423,2424, see page 2423, composed 2	1-3
<p>* Special categories of cited documents: 10</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
18 September 1991 (18.09.91)	14 October 1991 (14.10.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	Chemical and pharmaceutical Bulletin, vol. 12, No 3, 1964, A. Inoue et al.: "On the reaction products between dehydroacetic acid and amino acids", pages 382,383, see page 383, composed III ---	1-3
X	Chromatographia, vol. 23, No 9, September 1987, K. Jinno et al.: "Retention prediction of o-phthalaldehyde amino acid derivatives in reversed-phase liquid chromatography", pages 675-679, see page 677, table I ---	1-3
X	Journal of the Chemical Society C, No 4, 1968, A.F. Al-Sayyab et al.: "Schiff bases. Part I. Thermal decarboxylation of alpha-amino-acids in the presence of ketones", pages 406-410, see page 407, table I ---	1-3,7
X	Journal of Protein Chemistry, vol. 7, No 5, 1988, M. Maekelae et al.: "Acid-base chemistry of vitamin B6 compounds in methanol", pages 549-559, see page 556, table II ---	1-3
X	Journal of Organic Chemistry, vol. 47, 1982, (US), M.J. O'Donnell et al.: "A mild and efficient route to Schiff base derivatives of amino acids", pages 2663-2666, see table I, composed L-3m ---	1-3,7
X	EP,A,0024639 (MERCK & CO. INC.) 11 March 1981, see example 2A ---	1-3,8
X	Chemical Abstracts, vol. 95, No 3, 20 July 1981, (Columbus, Ohio, US), L. Casella et al.: "Different coordination modes of histidine. Circular dichroism study of copper(II) complexes of the Schiff bases derived from (+)-hydroxymethylenecamphor and histidine derivatives", see page 236, abstract 19963z, & Congr. Naz. Chim. Inorg. (Atti), 13th 1980, pages 227-229 ---	1,2
X	Liebigs Annalen der Chemie, No 2, February 1982, H. Doepp et al.: "Die Konstitution der Musca-aurine", pages 254-264, see page 255, composed 2j ---	1,2
	---	-/-

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	Journal of the Chemical Society C, No 22, 1966, Z. Badr et al.: "Optical rotatory dispersion. Part XXXVIII. Azomethines. Part III. Configurational assignment in the alpha-amino-acid series using N-alkylidene derivatives", pages 2047-2051, see page 2049, table I ---	1
X	Chimiko-Farmaceuticeskij Zurnal, vol. 21, No 9, 1987, S.Yu. Ostrovskii et al.: "Role of histidine in the nonenzymatic inactivation of acetaldehyde", pages 1034-1038, see page 1037 ---	1
X	Lipids, vol. 21, No. 1, 1986, V. Nair et al.: "The chemistry of lipid peroxidation metabolites: crosslinking reactions of malondialdehyde", pages 6-10, see page 7, table 1, composed 4a,b ---	1
Y	FR,A,2548183 (SYNTHLABO) 1 January 1985, see page 4, table, composed 1,2,7; page 5, lines 1-19; claims 1,2,5,6 ---	1-7,10-12
Y	EP,A,0214058 (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 11 March 1987, see page 2, lines 10,13,26; claims (cited in the application) -----	1-7,10-12

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (January 1985)

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100384  
SA 48071

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/10/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0024639	11-03-81	AT-T- E5403	15-12-83
		AT-T- 4316	15-08-83
		AT-T- E7785	15-06-84
		AT-T- 3545	15-06-83
		EP-A,B 0026307	08-04-81
		EP-A,B 0025857	01-04-81
		EP-A,B 0024347	04-03-81
		JP-A- 56030960	28-03-81
		JP-A- 56043260	21-04-81
		JP-A- 56030961	28-03-81
		JP-A- 56063989	30-05-81
		US-A- 4760067	26-07-88
		US-A- 4332813	01-06-82
		US-A- 4388326	14-06-83
		US-A- 4342758	03-08-82
		US-A- 4388475	14-06-83
		US-A- 4558071	10-12-85
		US-A- 4564635	14-01-86
		US-A- 4654359	31-03-87
		US-A- 4670470	02-06-87
FR-A- 2548183	04-01-85	AU-A- 3004384	03-01-85
		CA-A- 1220783	21-04-87
		EP-A- 0133061	13-02-85
		JP-A- 60036462	25-02-85
		US-A- 4558062	10-12-85
EP-A- 0214058	11-03-87	FR-A- 2586562	06-03-87
		JP-A- 62123174	04-06-87
		US-A- 4767778	30-08-88

EPU FORM 1009

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 91/00384

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int.C1.5                      C 07 D 233/54                      A 61 K 31/415		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.C1.5	C 07 D 233/00                      A 61 K 31/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>9</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	Chemical Abstracts, vol. 100, no. 25, 18 juin 1984, (Columbus, Ohio, US), voir page 545, résumé 209240f, & JP, A, 5916867 (NIPPON CHEMIPHAR. CO., LTD) 28 janvier 1984 ---	1-3, 10-12
X	Journal of the American Chemical Society, vol. 99, no. 3, 2 février 1977; H.E. Smith et al.: "Optically active amines. 22. Application of the salicylidenimino chirality rule to alpha-amino acids", pages 707-713, voir page 709, table II, composé L-Iir ---	1-3, 8
X	Journal of Organic Chemistry, vol. 48, 1983, (US), J. Sunamoto et al.: "Intramolecular cyclization of the pyridoxal-histidine Schiff base controlled in reversed micelles", pages 2423, 2424, voir page 2423, composé 2 ---                      -/-	1-3
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>9</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"A" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
18-09-1991	14. 10. 91	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; margin-right: 20px;">M. PEIS</div> <div style="font-family: cursive; font-size: 1.2em;">M. Pez</div> </div>	

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 1985)

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup>		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
X	Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 12, no. 3, 1964, A. Inoue et al.: "On the reaction products between dehydroacetic acid and amino acids", pages 382,383, voir page 383, composé III ---	1-3
X	Chromatographia, vol. 23, no. 9, septembre 1987, K. Jinno et al.: "Retention prediction of o-phthalaldehyde amino acid derivatives in reversed-phase liquid chromatography", pages 675-679, voir page 677, table I ---	1-3
X	Journal of the Chemical Society C, no. 4, 1968, A.F. Al-Sayyab et al.: "Schiff bases. Part I. Thermal decarboxylation of alpha-amino-acids in the presence of ketones", pages 406-410, voir page 407, table I ---	1-3,7
X	Journal of Protein Chemistry, vol. 7, no. 5, 1988, M. Maekelae et al.: "Acid-base chemistry of vitamin B6 compounds in methanol", pages 549-559, voir page 556, table II ---	1-3
X	Journal of Organic Chemistry, vol. 47, 1982, (US), M.J. O'Donnell et al.: "A mild and efficient route to Schiff base derivatives of amino acids", pages 2663-2666, voir table I, composé L-3m ---	1-3,7
X	EP,A,0024639 (MERCK & CO. INC.) 11 mars 1981, voir exemple 2A ---	1-3,8
X	Chemical Abstracts, vol. 95, no. 3, 20 juillet 1981, (Columbus, Ohio, US), L. Casella et al.: "Different coordination modes of histidine. Circular dichroism study of copper(II) complexes of the Schiff bases derived from (+)-hydroxymethylenecamphor and histidine derivatives", voir page 236, résumé 19963z, & Congr. Naz. Chim. Inorg. (Atti), 13th 1980, pages 227-229 ---	1,2
X	Liebigs Annalen der Chemie, no. 2, février 1982, H. Doepp et al.: "Die Konstitution der Musca-aurine", pages 254-264, voir page 255, composé 2j ---	1,2
	---	-/-

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS<sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des passages pertinents <sup>17</sup>	No. des revendications visées <sup>18</sup>
X	Journal of the Chemical Society C, no. 22, 1966, Z. Badr et al.: "Optical rotatory dispersion. Part XXXVIII. Azomethines. Part III. Configurational assignment in the alpha-amino-acid series using N-alkylidene derivatives", pages 2047-2051, voir page 2049, table I ----	1
X	Chimiko-Farmaceuticeskij Zurnal, vol. 21, no. 9, 1987, S.Yu. Ostrovskii et al.: "Role of histidine in the nonenzymatic inactivation of acetaldehyde", pages 1034-1038, voir page 1037 ----	1
X	Lipids, vol. 21, no. 1, 1986, V. Nair et al.: "The chemistry of lipid peroxidation metabolites: crosslinking reactions of malondialdehyde", pages 6-10, voir page 7, table 1, composés 4a,b ----	1
Y	FR,A,2548183 (SYNTHLABO) 1 janvier 1985, voir page 4, table, composés 1,2,7; page 5, lignes 1-19; revendications 1,2,5,6 ----	1-7,10- 12
Y	EP,A,0214058 (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 11 mars 1987, voir page 2, lignes 10,13,26; revendications (cité dans la demande) -----	1-7,10- 12

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100384  
SA 48071

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08/10/91  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0024639	11-03-81	AT-T- E5403	15-12-83
		AT-T- 4316	15-08-83
		AT-T- E7785	15-06-84
		AT-T- 3545	15-06-83
		EP-A, B 0026307	08-04-81
		EP-A, B 0025857	01-04-81
		EP-A, B 0024347	04-03-81
		JP-A- 56030960	28-03-81
		JP-A- 56043260	21-04-81
		JP-A- 56030961	28-03-81
		JP-A- 56063989	30-05-81
		US-A- 4760067	26-07-88
		US-A- 4332813	01-06-82
		US-A- 4388326	14-06-83
		US-A- 4342758	03-08-82
		US-A- 4388475	14-06-83
		US-A- 4558071	10-12-85
		US-A- 4564635	14-01-86
		US-A- 4654359	31-03-87
		US-A- 4670470	02-06-87
FR-A- 2548183	04-01-85	AU-A- 3004384	03-01-85
		CA-A- 1220783	21-04-87
		EP-A- 0133061	13-02-85
		JP-A- 60036462	25-02-85
		US-A- 4558062	10-12-85
EP-A- 0214058	11-03-87	FR-A- 2586562	06-03-87
		JP-A- 62123174	04-06-87
		US-A- 4767778	30-08-88

EPO FORM 1047Z

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82